

- [30] GANDINI G, FRANCHINI M, MANZATO F, et al. A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor [J]. *Haematologica*, 1999, 84(11): 1054.
- [31] COLLINS P W, CHALMERS E, HART D P, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia; (4th edition) [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2): 153-170.
- [32] HAY C R, BROWN S, COLLINS P W, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(6): 591-605.
- [33] FIELD J J, FENSKE T S, BLINDER M A. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1): 46-50.
- [34] CALLAGHAN M U, FOGARTY P F. What is the evidence for the use of immunomodulatory agents to eradicate inhibitory antibodies in patients with severe hemophilia a who have previously failed to respond to immune tolerance induction [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 405-406.
- [35] MIAO C H. Immunomodulation for inhibitors in hemophilia A: the important role of Treg cells [J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(4): 469-483.
- [36] DIMITROV J D, DASGUPTA S, NAVARRETE A M, et al. Induction of heme oxygenase-1 in factor VIII-deficient mice reduces the immune response to therapeutic factor VIII [J]. *Blood*, 2010, 115(13): 2682-2685.
- [37] LIU C L, YE P, YEN B C, et al. In vivo expansion of regulatory T cells with IL-2/IL-2 mAb complexes prevents anti-factor VIII immune responses in hemophilia A mice treated with factor VIII plasmid-mediated gene therapy [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(8): 1511-1520.
- [38] AMBAGLIO C, LODO F, TRINCHERO A, et al. Plasma exchange and immunosuppressive therapy in a case of mild haemophilia A with inhibitors and a life-threatening lower limb haemorrhage [J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(1): 119-123.
- [39] RECH J, HUEBER A J, LEIPE J, et al. A case report of plasma exchange, steroids, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in acquired factor VIII inhibitors [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(5): 406-408.
- [40] RIVARD G E, ST L J, LACROIX S, et al. Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors: a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution [J]. *Haemophilia*, 2003, 9(6): 711-716.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-02-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.019

· 综述 ·

## 儿童难治性肺炎支原体肺炎抗菌药物治疗进展

贺晓露 综述,李渠北 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)04-0054-04

### Progress of Antibacterial Treatment in Children with Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia

He Xiaolu, Li qubei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是学龄期及青少年期儿童感染的重要病原之一。MP是5~15岁儿童社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)的常见病原,占10%~30%<sup>[1]</sup>,且有逐年增高趋势。一般肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)对大环内酯类抗菌药物治疗有效,但有些病例在大环内酯类抗菌药物常规治疗 $\geq 7$  d后,临床症状加重,高热持续不退,肺内病变加重甚至出现肺外并发症,称之为难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)<sup>[2-3]</sup>。RMPP

患儿易发生坏死性肺炎,遗留肺不张、支气管扩张、闭塞性细支气管炎等并发症,造成日后反复感染,影响生活质量。

目前对RMPP的治疗,主要有抗菌药物治疗、免疫治疗和介入治疗。MP因缺乏细胞壁,对作用于细胞壁合成的抗菌药物如 $\beta$ -内酰胺类不敏感,但对大环内酯类、四环素类、喹诺酮类、氨基糖苷类等作用于蛋白质合成的抗菌药物敏感。四环素类抗菌药物可引起牙齿及牙釉质发育障碍,婴幼儿骨骼生长抑制,孕妇、哺乳期妇女及<8岁儿童禁用;喹诺酮类抗菌药物可引起幼年动

物软骨损害,孕妇、哺乳期妇女及儿童禁用,<18 岁青少年慎用。因此,大环内酯类抗菌药物为儿童 MPP 抗感染治疗的首选。本文主要就抗菌药物治疗 RMPP 的作用机制及应用进展作一综述。

## 1 大环类酯类抗菌药物的选择

目前治疗儿童 MPP 的首选药物为大环内酯类抗菌药物<sup>[4]</sup>,常用的如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等。其中阿奇霉素使用剂量小[10 mg/(kg·d)],每日仅需 1 次用药、使用时间短、不良反应较少,已成为治疗 MPP 首选。但对<6 个月的儿童,其使用尤其是静脉制剂的使用需慎重。

对于持续高热的患儿,有学者提出存在支原体血症,选择红霉素治疗可能更有效<sup>[5]</sup>。但 MP 是一种细胞外病原,主要通过吸附于呼吸道纤毛上皮细胞引起继发性免疫炎症反应而致病。现发现 MP 产生的外毒素即社区获得性呼吸窘迫综合征毒素与纤毛上皮细胞的损伤等密切相关<sup>[6-7]</sup>。因此,虽有支原体血症存在的客观证据,但关于支原体血症相关文献较少,其意义还有待进一步研究。Lu Y J 等<sup>[8]</sup>曾比较阿奇霉素和红霉素的疗效,结果发现两者在缩短发热时间方面差异无统计学意义。朱庆龄等<sup>[9]</sup>发现,阿奇霉素与红霉素治疗儿童 MPP 比较,在总有效率、退热时间、肺部啰音或炎症消失时间、胸片炎症吸收时间、咳嗽消失时间等方面更有优势,且安全性高。这与国外研究“阿奇霉素治疗 MPP 的疗效和安全性优于红霉素”<sup>[10]</sup>的结论相符。而国内研究认为,可采用兼顾血浆药物浓度及细胞内药物浓度平衡的治疗方法,即红霉素与阿奇霉素的序贯治疗方法:先静脉滴注红霉素 10 d,再改用口服阿奇霉素 3 d、停 4 d,循环 3 次<sup>[11]</sup>。目前序贯治疗仅为经验性用药,无统一标准。

自 2001 年日本学者<sup>[12]</sup>首次分离出对大环内酯类抗菌药物耐药的 MP 菌株(macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae, MRMP)后,多个国家相继分离出耐药的 MP 菌株,且 MP 耐药率逐年上升<sup>[13]</sup>。近年来国内研究数据表明,MP 临床分离株耐药率为 83%~97%<sup>[14-15]</sup>。因耐药 MP 感染引起的 MPP 治疗困难,极易发展为 RMPP<sup>[16]</sup>,故考虑 RMPP 与 MP 出现耐药有关。目前对 MRMP 耐药的研究主要为结合位点的碱基点突变及核糖体蛋白突变,其中大环内酯类抗菌药物作用位点核糖体 50S 亚基 23S rRNA 结构域 II 区和 V 区碱基点突变,尤其是 A2063G 和 A2604G 的突变,可能是引起 MP 对大环内酯类抗菌药物耐药的主要机制<sup>[17]</sup>。

国内有学者认为,虽大环内酯类抗菌药物对 MRMP 感染的治疗效果较差,但仍有部分疗效。阿奇霉素为近年发展的第二代大环内酯类抗菌药物,其血浆蛋白结合力低,组织渗透性好,细胞内浓度高,约为同期血药浓度的 10~100 倍,在组织中维持时间久,在多核细胞、肺泡

巨噬细胞内的浓度为细胞外的 79~300 倍,且药物从细胞内释放缓慢。巨噬细胞具有将药物转运到局部感染灶的作用,因此感染部位的高浓度药物可能对 MRMP 有效。另外,大环内酯类抗菌药物如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素除抗菌作用外,还具有免疫调节作用,能够显著抑制促炎症细胞的产生,减轻炎症反应。因此,对于耐药 MP 感染患儿,国内部分学者仍然建议使用大环内酯类抗菌药物治疗<sup>[18]</sup>。另一方面,MP 突变位点不同,对同类抗菌药物中不同药物的耐药水平可能不同<sup>[19]</sup>,因此,在一种大环内酯类抗菌药物治疗无效且无其他种类抗菌药物替换时,可改用另一种大环内酯类抗菌药物如克拉霉素等进行治疗。

目前已生产出酮内酯类的泰利霉素、噻霉素、替加霉素等第三代大环内酯类抗菌药物。2004 年 FDA 批准泰利霉素上市,在临床上主要用于治疗敏感细菌引起的呼吸道感染。但之后的应用中陆续发现其可引起一定程度的肝毒性<sup>[20]</sup>,限制了其应用。而噻霉素已进行临床 III 期试验,尚未报道明确的肝毒性,但缺乏大量人类应用的临床数据。

## 2 非大环类酯类抗菌药物的选择

耐药株的出现使大环类酯类抗菌药物的使用受到限制,而其他对 MP 有效的药物主要有四环素类、喹诺酮类抗菌药物。

### 2.1 四环素类抗菌药物

四环素类抗菌药物抑菌机制主要作用于核糖体,抑制蛋白质的合成,通过与细菌核糖体 30s 亚基结合,阻断氨酰-tRNA 与核糖体 A 位点结合,抑制肽链的延伸而使蛋白质无法合成。但对于儿童来说,四环素类易与形成期的牙齿及骨骼中的沉积钙相结合,使牙齿出现黄染,釉质发育不全,并易发生龋齿,更可抑制婴幼儿骨骼生长,故<8 岁儿童基本不用。2004 年日本批准米诺环素颗粒可用于≥8 岁对大环内酯类抗菌药物治疗无效或无法使用的 MP 感染患儿。2012 年日本 Okada T 等<sup>[21]</sup>报道,对于 MRMP 感染,大环内酯类抗菌药物并不是第一选择,>8 岁儿童,米诺环素及多西环素的应用,可以有效缩短病程,减轻病情。2013 年 Kawai Y 等<sup>[22]</sup>报道,134 例 MRMP 患儿应用米诺环素的临床疗效优于妥舒沙星及大环内酯类抗菌药物,并建议将米诺环素作为>8 岁儿童 MP 感染的首选药物。在美国及欧盟应用米诺环素治疗儿童 MP 感染尚未许可,目前仅推荐使用多西环素。2013 年 Lung D C 等<sup>[23]</sup>在对 2010-2013 年 MPP 的研究中发现,70% 的 MPP 为 MRMP,多西环素治疗 MRMP 相关的社区获得性肺炎优于大环内酯类抗菌药物,且可在 24 h 内起效。综上所述,四环素类抗菌药物米诺环素和多西环素对>8 岁儿童的 MRMP 有良好的效果。

## 2.2 喹诺酮类抗菌药物

喹诺酮类抗菌药物的作用机制主要是抑制细菌 DNA 拓扑异构酶,使 DNA 不能形成超螺旋,造成染色体的不可逆损害,最后导致细胞死亡,起到杀菌作用。如不良反应较少的环丙沙星,常规用法为 10 mg/(kg·d),静脉滴注 7~12 d。Lu A 等<sup>[24]</sup>对 6 例 RMPP 患儿进行研究,经阿奇霉素及第三代头孢菌素治疗 7 d 以上无明显疗效,环丙沙星联合糖皮质激素治疗后,临床症状改善,体温恢复正常,影像学症状缓解。Kaguelidou F 等<sup>[25]</sup>对文献进行了回顾性分析,发现 1 例感染 MP 的新生儿,在使用阿莫西林及克拉霉素效果欠佳后,再使用环丙沙星静脉滴注能达到满意临床疗效,且无明显不良反应,但未进行长期随访。

这些抗菌药物虽均因不良反应而慎用于儿童,但对 RMPP 患儿在大环内酯类抗菌药物治疗无效时,可作为二线用药。

## 2.3 其他抗菌药物

由于 RMPP 患儿病情较重,且对常规使用的大环内酯类抗菌药物产生耐药,临床上常需联合用药。传统单用阿奇霉素治疗疗程长,同时存在胃肠道反应。RMPP 治疗疗程长,给患儿家庭造成极大的困扰,迫切需要更有效的治疗方案。

对于 RMPP 患儿,已有大环内酯类药物联合利福平治疗 MP 感染的报道。利福平主要作用为抑制敏感菌的核糖核酸聚合酶活性,从而阻断核糖体的合成,与大环内酯类抗菌药物共同作用在蛋白质合成的不同阶段,具有协同抑菌作用。国内研究显示,加用利福平治疗重症支原体肺炎优于单用大环内酯类药物,取得良好的临床疗效<sup>[26-27]</sup>。目前国外缺乏利福平用于 MP 感染治疗的临床研究。而对于长时间使用敏感抗菌药物治疗临床改善不明显的患儿,需要考虑是否合并其他病原体感染。若病原学检查提示混有其他病原菌时,应及时应用敏感药物。

## 3 小结

关于 RMPP 抗菌药物的选择,考虑到儿童用药的特殊性及药物不良反应,早期足量使用大环内酯类抗菌药物仍是目前 RMPP 治疗的常规方案,疗程以 10~14 d 为宜,个别可适当延长,但要避免盲目延长,其中阿奇霉素当为首选药物,常用剂量为 10 mg/(kg·d),每日 1 次。当患儿联用大环内酯类抗菌药物治疗 >7 d 且持续高热不退,临床症状未见好转甚至恶化,一方面需警惕支原体血症的存在,考虑使用红霉素与阿奇霉素的序贯治疗;另一方面需注意 MRMP 感染,针对 MP 点突变机制,若没有其他替代药物时,建议选择另外一种大环内酯类抗菌药物如克拉霉素等。同时《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)》指出,对于 MP 感染的重症 CAP 患儿,≥8 岁可选择多西环素;<8 岁尚无理想的抗菌药物选

择,喹诺酮类抗菌药物如环丙沙星有一定的效果,甚至可考虑酮内酯类抗菌药物,但这仅是在“无药可用”情况下的选择。

总之,RMPP 原因复杂,因人而异。有效控制感染非常重要,合理选用抗菌药物是临床面临的一个挑战。在优先控制感染的基础上,还要关注过度炎症反应及肺内外严重并发症的治疗,同时合理使用免疫抑制剂和支气管镜干预也非常重要。

## 参考文献:

- [1] 陆权. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 83-90.
- [2] 陈莉莉, 刘金荣, 赵顺英, 等. 常规剂量甲泼尼龙治疗无效的儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征和治疗探讨[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 172-176.
- [3] 陆权, 李昌崇. 再论儿童社区获得性肺炎[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 721-723.
- [4] BIONDI E, MCCULLOH R, ALVERSON B, et al. Treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a systematic review [J]. Pediatrics, 2014, 133(6): 1081-1090.
- [5] DAXBOECK F, KRAUSE R, WENISCH C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection [J]. Clinical microbiology and infection, 2003, 9(4): 263-273.
- [6] WAITES K B. What's new in diagnostic testing and treatment approaches for Mycoplasma pneumoniae infections in children? [J]. Advances in experimental medicine and biology, 2011, 719: 47-57. doi: 10.1007/978-1-4614-0204-6\_5.
- [7] 李雪静, 李淑娴, 陈志敏. 肺炎支原体社区获得性呼吸窘迫综合征毒素研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 555-557.
- [8] LU Y J, CHEN T H, LIN L H, et al. Macrolide use shortens fever duration in Mycoplasma pneumoniae infection in children: a 2-year experience [J]. Journal of microbiology immunology, 2008, 41(4): 307-310.
- [9] 朱庆龄, 杨声坪, 叶新华, 等. 阿奇霉素与红霉素治疗小儿支原体肺炎的系统评价[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(11): 10-15.
- [10] KOGAN R, MARTINEZ M A, RUBILAR L, et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children [J]. Pediatric pulmonology, 2003, 35(2): 91-98.
- [11] 蒋俊晔, 曹兰芳. 儿童肺炎支原体肺炎治疗的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(7): 692-695.
- [12] OKAZAKI N, NARITA M, YAMADA S, et al. Characteristics of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro [J]. Microbiology and immunology, 2001, 45(8): 617-620.
- [13] SAUTEUR P M M, BLEISCH B, VOIT A, et al. Survey of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Switzerland [J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: w14041. doi: 10.4414/sm.w.2014.14041.
- [14] ZHAO F, LIU G, WU J, et al. Surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China, from 2008 to 2012 [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2013, 57(3): 1521-1523.
- [15] ZHAO F, LV M, TAO X, et al. Antibiotic sensitivity of 40

- Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant isolates from Beijing, China [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012, 56(2): 1108-1109.
- [16] MATSUBARA K, MOROZUMI M, OKADA T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infections in pediatric patients [J]. Journal of infection and chemotherapy, 2009, 15 (6): 380-383.
- [17] KATSUSHIMA Y, KATSUSHIMA F, SUZUKI Y, et al. Characteristics of Mycoplasma pneumoniae infection identified by culture in a pediatric clinic [J]. Pediatrics international, 2014. doi: 10.1111/ped.12513.
- [18] 辛德莉, 王斯, 韩旭, 等. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点[J]. 实用儿科临床杂志, 2010 (16): 1213-1215.
- [19] 辛德莉, 韩旭, 糜祖煌, 等. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药性及耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(5): 543-546.
- [20] FARRELL D J, SADER H S, CASTANHEIRA M, et al. Antimicrobial characterisation of CEM-101 activity against respiratory tract pathogens, including multidrug-resistant pneumococcal serogroup 19A isolates [J]. International journal of antimicrobial agents, 2010, 35(6): 537-543.
- [21] OKADA T, MOROZUMI M, TAJIMA T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children [J]. Clinical infectious diseases, 2012, 55(12): 1642-1649.
- [22] KAWAI Y, MIYASHITA N, KUBO M, et al. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2013, 57(5): 2252-2258.
- [23] LUNG D C, YIP E K T, LAM D S Y, et al. Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae-associated community-acquired pneumonia in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2013, 32(12): 1396-1399.
- [24] LU A, WANG L, ZHANG X, et al. Combined treatment for child refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid [J]. Pediatric pulmonology, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [25] Kaguelidou F, Turner M A, Choonara I, et al. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature [J]. The pediatric infectious disease journal, 2011, 30(2): e29-e37.
- [26] 侯秀玲, 崔占杰. 利福平辅助治疗耐药肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(20): 45-46.
- [27] 谢金秋, 陈莹. 利福平辅助治疗难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 中外医疗, 2014, 33(10): 108-109.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2014-12-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2016.04.020

• 综述 •

## 支气管肺发育不良发病机制研究进展

吴晨 综述, 邓春 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)04-0057-04

### Research Progress of Pathogenesis in Bronchopulmonary Dysplasia

Wu Chen, Deng Chun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿常见的严重呼吸系统疾病, 也是慢性肺疾病 (CLD) 的常见形式, 由 Northway 等于 1967 年首次提出。该病常继发于严重呼吸窘迫综合征, 好发于孕周 30 ~ 34 周的早产儿, 命名为传统 BPD。随着产前糖皮质激素的使用、产后呼吸支持及产后肺表面活性物质 (PS) 的应用, 早产儿存活率提高, 同时也使 BPD 演变成一种新型临床类型。新型 BPD 是一种轻度的纠正胎龄 36 周时仍需氧支持的早产儿 CLD<sup>[1]</sup>。既往认为 BPD 病因多为生后感染、气压伤、容量伤导致的肺纤维化和氧

毒性。随着研究的深入, 目前多认为其本质是在基因易感性基础上, 宫内和生后多重因素引起的促/抗炎因子级联反应, 损伤发育不成熟肺并引起损伤后血管化失调和肺组织异常修复<sup>[2]</sup>。

#### 1 遗传因素

BPD 发病受遗传、环境因素共同影响, 环境因素相同时, 与遗传因素密切相关<sup>[3-6]</sup>。临床研究显示, 33% 生后有肺部疾病的早产儿经持续吸入高浓度氧及机械通气等治疗后未发展成 BPD, 而 17% 生后未用氧的早产儿